

Simposio

EFICACIA Y EVALUACIÓN DE FÁRMACOS ANTICHAGÁSICOS

Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox en pacientes crónicos: evaluación parasitológica de la eficacia terapéutica, resultados preliminares

Inés Zulantay, Werner Apt, Aldo Solari, Sylvia Ortiz, Eduardo Araya,
Jorge Rodríguez, Gabriela Corral

Laboratorio de Parasitología Básico Clínico y Laboratorio de Biología Molecular de Parásitos,
Programa de Biología Celular y Molecular, Instituto de Ciencias Biomédicas, Escuela de Salud
Pública, Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile
Matías Molina*, Sergio Ardiles*, Jessica Villamarín*, Juan P. Gálvez*, Natalia Rossel*, Francisca
Lahsen*

* Médicos, Provincia de Choapa y Combarbalá, IV Región, Chile

En la actualidad existe consenso que la enfermedad de Chagas debe ser tratada siempre, en su período agudo, período crónico determinado inicial e intermedio y en el período crónico indeterminado, con excepción de casos como cardiopatas chagásicos con insuficiencia cardíaca terminal. También se acepta que el tratamiento precoz de la enfermedad de Chagas es capaz de modificar su evolución natural, por tanto, su aplicación contribuye a resolver una problemática de salud pública.

En Chile, se ha estimado que existen alrededor de 150.000 individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* y las experiencias de tratamiento con nifurtimox y benznidazol, son limitadas. En la actualidad, el Ministerio de Salud cuenta con nifurtimox y, en este contexto, se presenta la evaluación, por medio de diversas herramientas parasitológicas, de la eficacia terapéutica de este fármaco en la enfermedad de Chagas crónica. El grupo de estudio está conformado por 100 individuos chagásicos crónicos procedentes de áreas rurales y urbanas de las provincias de Choapa y Combarbalá, IV Región, Chile. En todos ellos fue confirmada la condición de infectados por *T. cruzi* mediante serología convencional (IFI y ELISA IgG).

La metodología de estudio considera:

1. Información y educación sobre enfermedad de Chagas, anamnesis, examen clínico, encuesta epidemiológica y consentimiento Informado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (aprobado por Comité de Ética de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile).
2. Evaluación antes de la terapia mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

en sangre periférica, xenodiagnóstico, PCR-XD, genotipificación de linajes y PCR tiempo real, según metodologías descritas

3. Administración y control del tratamiento con nifurtimox a dosis de 8 mg/kg/día durante 30-60 días
4. Evaluación posterior a la terapia en seguimiento prolongado mediante las mismas técnicas parasitológicas aplicadas en condiciones de pre-terapia.

Resultados preliminares

En la condición parasitológica antes de la terapia, la PCR en sangre periférica, detectó *T. cruzi* en 58 % de los casos, mientras que PCR-XD fue más sensible que el xenodiagnóstico (67 % y 14%, respectivamente) ($p=0,0001$). El porcentaje total de detección de *T. cruzi* considerando las tres técnicas en forma simultánea, fue del 84 % ($p=0,00001$).

La condición parasitológica posterior a la terapia 1 ha sido determinada en 63 individuos mediante PCR-S y xenodiagnóstico, con un promedio de seguimiento de 5,7 meses. En un caso, el xenodiagnóstico se mantuvo positivo (1,5 %) y en otro caso el xenodiagnóstico revirtió de negativo a positivo (1,5 %).

La PCR en sangre periférica pasó de negativa a positiva en 2 casos (1,58 %) y en 21 se mantuvo positiva (33,3 %) (promedio de seguimiento, 6,8 meses).

Ocho de los 21 casos tienen un promedio de seguimiento superior a los 9 meses después de la terapia. Se ha estudiado la permanencia y los linajes de *T. cruzi* presentes en antes y después

de la terapia en 20 casos del grupo de estudio con resultados diferentes en ambos períodos ($p=0,001$).

Finalmente, se presentan las etapas experimentales de la estandarización de PCR tiempo

real y los resultados preliminares de la carga por *T. cruzi*.

Financiamiento: proyectos Fondecyt 1100768 y 1080445

• • •

Eficacia y seguridad de nifurtimox para el tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en escolares

Felipe Guhl¹, Nadia L. Gonzalez¹, Fiorella Bianchi¹, Zulma Cucunubá², Marleny Montilla², Carolina Flórez², Héctor Freilij³, Fernando Rosas⁴, Nubia Silva⁵, Víctor H. Saavedra⁶

¹ Centro de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Tropical, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

³ Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

⁴ Clínica Cardiovascular Fundación Abbot Shaio, Bogotá, D.C., Colombia

⁵ ServinSalud, Yopal, Colombia

⁶ Hospital San Silvestre, Nunchía, Colombia

El propósito del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de nifurtimox (Lampit®) para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en un grupo de escolares asintomáticos infectados con *Trypanosoma cruzi* (Grupo Casanare) y compararlo con los resultados obtenidos en un grupo similar de escolares tratado con benznidazol en otra área geográfica de Colombia en el año 2004 (Grupo Boyacá).

Se incluyeron en el estudio niños en un rango de edades entre los 5 y los 18 años, que presentaban dos resultados positivos en dos pruebas diagnósticas convencionales de principios diferentes. Se solicitó en todos los casos consentimiento informado del acudiente y la aprobación de los comités de ética de las instituciones responsables del estudio.

Se excluyeron del estudio niñas embarazadas o en lactancia, casos de enfermedades agudas concomitantes, presencia de falla hepática o renal, así como menores no autorizados por su acudiente.

Todos los niños de los dos grupos fueron sometidos a control antes de comenzar con el tratamiento y después cada 20 días: electrocardiograma, evaluación clínica completa, pruebas de laboratorio (función hepática, función renal, creatinina, cuadro hemático y parcial de orina). A partir de la finalización del tratamiento, se realizó seguimiento serológico cada 6 meses, pruebas parasitológicas (hemocultivo, PCR y qPCR) y control vectorial (rociamiento de las viviendas con piretroides).

Los resultados obtenidos en los dos grupos muestran diferencias significativas; mientras en el Grupo Boyacá los niños tratados mostraron una conversión rápida a seronegativos en todos los

casos después de seis meses post tratamiento, muy buena tolerabilidad al medicamento y pruebas parasitológicas negativas, los niños del Grupo Casanare han conservado sus niveles de anticuerpos después del mismo tiempo, inclusive aumentando su título en algunos casos.

Se detectaron dos casos de niños con hemocultivos positivos después del tratamiento con nifurtimox. Interesantemente los dos hemocultivos presentaban infecciones mixtas con *Trypanosoma cruzi* y *T. rangeli*. En general, el medicamento fue bien tolerado presentándose un bajo porcentaje de efectos secundarios.

Referencias

1. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, *et al.* Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. JAMA. 2007;298:2171-81.
2. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, *et al.* Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. Lancet. 1996;348:1407-13.
3. Garcia S, Ramos CO, Senra F, Vilas-Boas F, Rodrigues MM, Campos-de-Carvalho AC, *et al.* Treatment with benznidazole during the chronic phase of experimental Chagas disease decreases cardiac alterations. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1521-8.
4. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, *et al.* Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. Rev Esp Cardiol. 2007;60:285-93.
5. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, *et al.* BENEFIT

- Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J.* 2008; 156:37-43.
6. Resolución de la Secretaría de Programas de Salud, Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Norma N° 28/99. Normas para atención médica del infectado chagásico. Ministerio de Salud y Acción Social y COFESA, Buenos Aires, Argentina, noviembre de 1983.
 7. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:526-9.
 8. Tarleton R. Parasite persistence in the aetiology of Chagas disease. *Int J Parasitol.* 2001;31:550-54.
 9. Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with longterm follow-up. *Am Heart J.* 1994;127:151-62.
 10. Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected evidence by evidence-base medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:717-26.

• • •

Benznidazol y nifurtimox en ratones infectados con *Trypanosoma cruzi*

Juan Diego Maya¹, Rodrigo López-Muñoz¹, Ulrike Kemmerling², Alfredo Molina¹, Mario Faundez³, Antonio Morello¹

¹ Laboratorio de Bioquímica, Metabolismo y Resistencia a Fármacos, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

² Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Instituto de Ciencias Biomédicas, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

³ Facultad de Ciencias Químicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile

Introducción

Desde hace décadas, el nifurtimox y el benznidazol han sido los fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, a pesar de tener una eficacia clínica limitada. Además, se han reportado diversas reacciones adversas que dificultan los tratamientos (1), pero que también, han dado lugar a la exploración de innumerables compuesto de origen natural y sintético (2).

A pesar del extenso estudio en este sentido, aún no se han desarrollado compuestos con una eficacia superior a la de los antichagásicos convencionales, aunque hay indicios que apuntan a que el pozaconazol puede tener una eficacia clínica similar a la de estos fármacos, al menos en modelos en ratón (3).

Por otro lado, es posible aprovechar la actividad clínica del nifurtimox y del benznidazol en individuos chagásicos pero asociándolos a estrategias farmacológicas que permitan disminuir la duración del tratamiento o bien el perfil de las reacciones secundarias, y, simultáneamente, aumentando su actividad antiparasitaria. Estas estrategias de combinación pueden incluir la modificación en el metabolismo de agentes antioxidantes propios del parásito o modificación de la actividad de células del huésped de manera de disminuir los procesos inmunológicos de evasión en que participa el parásito o disminuir su ineffectividad periférica tanto en la fase aguda como crónica de la enfermedad (2).

Modificación del metabolismo de tioles como estrategia antichagásica

Durante años se ha planteado que *Trypanosoma cruzi* es más lábil que su huésped al estrés oxidativo. Por esta razón, se ha propuesto que el nifurtimox y el benznidazol, tras ser metabolizados por nitrorreductasas generan metabolitos electrofílicos capaces de interactuar con diversas moléculas intracelulares, produciendo así su actividad antiparasitaria (4). Los tioles de bajo peso, como el glutatión y, principalmente, el tripanotión, por su alta capacidad reactiva tienen un papel central en defender al parásito contra estas moléculas electrofílicas. Además, el tripanotión (conjugado de dos moléculas de glutatión con espermidina, único en tripanosomátidos) es central en el metabolismo de los hidroperóxidos, y, en general, en el metabolismo redox de los tripanosomátidos(5). Por esta razón, y dada la carencia de sistemas redundantes para el metabolismo redox, como si ocurre en el huésped, se constituye en un blanco potencialmente atractivo para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

En nuestro laboratorio hemos encontrado que la inhibición de la síntesis de glutatión (precursor en la síntesis de tripanotión) con butionina sulfoximina en combinación con nifurtimox es capaz de aumentar la actividad tripanocida de este último (6). Además, en sistemas *in vivo*, la butionina sulfoximina, tal como se ha reportado para infecciones *in vivo* con

T. brucei, es por sí misma capaz de disminuir la mortalidad en ratones infectados con *T. cruzi* (7).

Benznidazol en la cardiopatía chagásica crónica

Por otra parte, el benznidazol ha demostrado ser capaz de curar la infección en modelos en animales, según los resultados de Bustamante *et al.* (8). Además, el benznidazol podría modificar el curso de la cardiopatía chagásica crónica en tanto que es capaz de provocar seroconversión, pero también, sería capaz de mejorar ciertos parámetros de disfunción endotelial como la producción de moléculas de adhesión endotelial tales como VCAM, ICAM, sICAM y E-selectina (9,10). Por lo tanto, la utilidad del benznidazol se extiende más allá de la fase aguda y revela su utilidad en la fase crónica.

Conclusión

La baja eficacia clínica de los fármacos anti-chagásicos y su toxicidad han sido los principales argumentos para sustentar el desarrollo de nuevos fármacos contra *T. cruzi*; los resultados han sido desalentadores a pesar del extenso número de compuestos estudiados. Por lo tanto, el estudio de novedosas estrategias terapéuticas que incluyan moléculas ya probadas o, bien, el estudio más detallados de aspectos fisiopatológicos clave de la enfermedad podrían conducir al desarrollo de combinaciones farmacológicas más eficaces contra esta enfermedad.

Agradecimientos

Proyecto Fondecyt regular 1090078 y proyecto de investigación asociativa Conicyt Anillo ACT112.

Referencias

1. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez MG, Petti M, Bertocchi G, Armenti A. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7:157-63.
2. Maya JD, Cassels BK, Iturriaga-Vasquez P, Ferreira J, Faundez M, Galanti N, Ferreira A, Morello A. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2007;146:601-20.
3. Olivieri BP, Molina JT, de Castro SL, Pereira MC, Calvet CM, Urbina JA, Araujo-Jorge TC. A comparative study of posaconazole and benznidazole in the prevention of heart damage and promotion of trypanocidal immune response in a murine model of Chagas disease. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:79-83.
4. Wilkinson SR, Taylor MC, Horn D, Kelly JM, Cheeseman I. A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:5022-7.
5. Krauth-Siegel RL, Comini MA. Redox control in trypanosomatids, parasitic protozoa with trypanothione-based thiol metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1780:1236-48.
6. Faundez M, Pino L, Letelier P, Ortiz C, Lopez R, Seguel C, Ferreira J, Pavani M, Morello A, Maya JD. Buthionine sulfoximine increases the toxicity of nifurtimox and benznidazole to *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:126-30.
7. Faundez M, Lopez-Munoz R, Torres G, Morello A, Ferreira J, Kemmerling U, Orellana M, Maya JD. Buthionine sulfoximine has anti-*Trypanosoma cruzi* activity in a murine model of acute Chagas' disease and enhances the efficacy of nifurtimox. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1837-9.
8. Bustamante JM, Bixby LM, Tarleton RL. Drug-induced cure drives conversion to a stable and protective CD8+ T central memory response in chronic Chagas disease. *Nat Med.* 2008;14:542-50.
9. Pérez-Molina JA, Pérez-Ayala A, Moreno S, Fernández-González MC, Zamora J, López-Vélez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1139-47.
10. Laucella SA, Segura EL, Riarte A, Sosa ES. Soluble platelet selectin (sP-selectin) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) decrease during therapy with benznidazole in children with indeterminate form of Chagas' disease. *Clin Exp Immunol.* 1999;118:423-7.

• • •

Familia multigénica MASP (*Mucin-associated Surface Proteins*), proteínas de superficie específicas de *Trypanosoma cruzi*

L. M. De Pablos, A. Osuna

Instituto de Biotecnología, Departamento de Parasitología, Universidad de Granada, Granada, España

La familia MASP (*Mucin-associated Surface Proteins*), descrita por primera vez tras el desarrollo y posterior publicación de los datos del genoma de *Trypanosoma cruzi*, constituye una familia génica de 1.377 genes y 433 pseudogenes, localizada

entre los grandes *clusters* de genes pertenecientes a los de las transalidasas y mucinas. Todas ellas poseen regiones N- y C- terminales muy conservadas, lugares para glucosilación de N- y O- y una región central altamente hipervariable. Las

MASP pueden mostrar modificaciones posteriores a la traducción similares a las de las mucinas, describiéndose como proteínas N-“glicosiladas”. Las aproximaciones proteómicas realizadas muestran cómo la expresión de las MASP es pequeña en comparación con el número de genes encontrados. Si bien no se conocen los mecanismos que han permitido la expansión de la familia de las MASP en *T. cruzi*, la presión inmunitaria podría constituir la fuerza inductora que ha provocado la amplia presencia de genes *masp* en el genoma de este tripanosomátido.

De nuestros resultados se deduce que la expresión global de los miembros de la familia *masp* entre diferentes cepas y estadios de *T. cruzi*, posee una ligera variabilidad entre ellas, manteniéndose, no obstante, constante la expresión de varios genes *masp*. Mediante el uso la inmunofluorescencia con anticuerpos que localizan regiones constantes de esta familia, describimos cómo estas proteínas se expresan durante todo el periodo de invasión y multiplicación intracelular.



Eficacia terapéutica en el primer brote de transmisión oral de la enfermedad de Chagas en Venezuela

Belkisyolé Alarcón de Noya^{1,2}, Zoraida Díaz-Bello¹, Cecilia Colmenares^{1,2}, Arturo Muñoz¹, Raiza Ruiz-Guevara², Leandro Balzano³, Riward Campelo³, Teresa Abate¹, María Teresa Maniscalchi¹, José Luís Ramírez³, Oscar Noya^{1,2,4}

¹ Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

² Cátedra de Parasitología, Escuela de Medicina “Luis Razetti”, Caracas, Venezuela

³ Instituto de Altos Estudios, IDEA, Caracas, Venezuela

⁴ Centro de Estudios sobre Malaria, IAES-Instituto Nacional de Higiene, Ministerio del Poder Popular para la Salud, Caracas, Venezuela

Introducción

Después de un eficiente Programa de Control de la Enfermedad de Chagas, su prevalencia disminuyó y se ha mantenido sostenidamente baja según datos oficiales (1); sin embargo, algunas comunicaciones sugieren repunte de la transmisión por el hallazgo de niños con serología positiva (2), casos agudos (3,4) e infección natural de *Panstrongylus geniculatus* en Caracas (5).

En diciembre de 2007 se detectó un brote de enfermedad de Chagas aguda por transmisión oral en una escuela de la capital (6) con 103 afectados y una defunción infantil. La mayoría de los pacientes fueron tratados con nifurtimox, medicamento disponible para ese momento de emergencia sanitaria.

El objetivo del presente trabajo es comunicar la eficacia del tratamiento antiparasitario basada en las evidencias de laboratorio de un numeroso grupo de personas en una microepidemia de enfermedad de Chagas aguda transmitida por la vía oral.

Material y métodos

Todo el personal de la Escuela “Andrés Bello” fue evaluado entre diciembre de 2007 y enero de 2008, previo consentimiento informado de los participantes. Se practicaron métodos parasitológicos directos, cultivo en medio agar-sangre e inoculación en animales, a un grupo

minoritario de personas. Para el diagnóstico molecular se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); los anticuerpos específicos anti-*Trypanosoma cruzi* se detectaron por ELISA-IgG, ELISA-IgM y hemaglutinación indirecta. A los infectados se les administró nifurtimox, en dosis de 8 mg/kg/día, dividido en dos dosis por 90 días continuos. Sólo algunos pacientes hospitalizados recibieron benznidazol (6 mg/kg/día) por 60 días. Después del tratamiento, cada 6 meses se practicó nuevo cultivo, PCR, determinación de IgG, IgM, hemaglutinación indirecta y anticuerpos líticos. Para el análisis estadístico se empleó el análisis univariado y multivariado ($p < 0,05$).

Resultados

Se evaluaron 1.000 personas (747 estudiantes, 237 entre personal docente, administrativo u obrero y 16 relacionados a la preparación de alimentos). Se demostró enfermedad de Chagas aguda en 103 personas (77 escolares, 25 adultos de la escuela y una de las personas encargadas de la preparación de los jugos). El análisis multivariado sugirió que el jugo de guayaba había sido la fuente de infección (6).

Inicialmente se tomaron al azar 161 muestras para ser procesadas por PCR entre los 1.000 individuos examinados. De éstas, 45 coincidieron con individuos con serología positiva, detectándose

ADN de *T. cruzi* en 38 (84,4 % de sensibilidad). En las muestras de 11 personas antes del tratamiento se visualizó el parásito en el examen en fresco, se cultivo o se inoculó en animales. De los infectados uno falleció, un representante se negó a dar tratamiento a su hijo y una maestra se mudó al exterior. Tres años después del tratamiento (n=100), 6 pacientes, dos adultos y cuatro niños resultaron positivos en cultivo (5,9 %) y 69 % de las personas tratadas tuvieron PCR positiva para ADN de *T. cruzi* en algún momento del seguimiento durante el período marzo de 2008-enero de 2011 (6 evaluaciones). Los anticuerpos líticos analizados a los 30 meses después del tratamiento fueron positivos en 78 % de los pacientes.

Teniendo en cuenta los resultados de la PCR y los anticuerpos líticos, el rango de falla terapéutica fue del 69 al 78 % en el grupo que sufrió una fase aguda de enfermedad de Chagas de transmisión oral. Se decidió administrar un segundo tratamiento con benznidazol (6 mg/kg/día) por 60 días a quienes resultasen positivos en los cultivos o PCR.

Discusión y conclusiones

La enfermedad de Chagas adquirida por vía oral, probablemente, a través de una bebida, se presentó en forma aguda, colectiva y simultánea en numerosas personas, la mayoría sintomáticas, con baja mortalidad. El inóculo fue lo suficientemente elevado como para infectar a tan numeroso grupo y permitir alta carga parasitaria en los pacientes a juzgar por la facilidad con la cual pudo visualizarse el parásito en un grupo minoritario en quienes se exploró, y la cuantificación del ADN parasitario determinado por PCR en tiempo real (datos sin publicar).

Después de dos y medio años de evolución se esperaba que ya los anticuerpos convencionales se hubieran vuelto negativos en una proporción mayor a la mostrada en este trabajo.

La respuesta al tratamiento de personas infectadas por vía oral en la enfermedad de Chagas es multifactorial. Aunque se han realizado algunos ensayos experimentales de sensibilidad a los medicamentos tradicionales con epimastigotes del aislamiento oral, estos resultados son incompletos y es necesario realizarlos con otros estadios del

parásito. También se podría invocar una deficiente respuesta inmunitaria de este grupo a la infección por *T. cruzi* que no permitió curar a los pacientes. Un gran inóculo con una consecuente alta carga parasitaria es susceptible de disminuir después de tratamiento con estas antiguas pero eficientes drogas en fase aguda, pero es posible que no logran eliminar todos los parásitos y los parásitos remanentes en baja densidad lograron reactivarse. Aún es temprano para observar la respuesta al segundo tratamiento con benznidazol.

La transmisión oral de la enfermedad de Chagas es una patología poco estudiada y en el presente trabajo presentamos una falla terapéutica elevada si consideramos que el tratamiento se aplicó en la fase aguda, fue supervisado y se administró mayoritariamente a niños, quienes se consideran más sensibles a la curación.

Referencias

1. Feliciangeli M, Campbell-Lendrum D, Martínez C, González D, Coleman P, Davies C. Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond. *Trends Parasitol.* 2003;19:44-9.
2. Añez N, Carrasco H, Parada H, Crisanti G, Rojas A, González N, *et AL.* Acute Chagas' disease in western Venezuela: a clinical, seroparasitologic, and epidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:215-22.
3. Añez N, Crisante G, Parada H. Nuevos casos agudos de enfermedad de Chagas en el occidente de Venezuela. *Salus.* 2007;11:87-90.
4. Morocoima A, Tineo E, Ferrer E, Herrera L, Núñez M. Enfermedad de Chagas en el estado Anzoátegui, Venezuela: Registro de un caso agudo y caracterización parasitológica y molecular del aislado. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental.* 2008;48:121-6.
5. Carrasco H, Torrealba A, García C, Segovia M, Feliciangeli D. Risk of *Trypanosoma cruzi* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) transmission by *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera: Reduviidae) in Caracas and neighbouring status, Venezuela. *Internacional J Parasitol.* 2005;35: 379-84.
6. Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, Ruiz-Guevara R, Mauriello L, Zavala-Jaspe R, *et al.* Large urban outbreak of orally-acquired acute Chagas disease, at a school in Caracas, Venezuela. *J Infect Dis.* 2010;201:1308-15.